UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RIBAULT-MENETIERE Philippe - Etienne

Né le 4 août 1943 à Evreux (27)

Présentée et soutenue publiquement le : 19

PERIARTERITE NOUEUSE ET ANTIGENE AUSTRALIA

A PROPOS DE TROIS NOUVELLES OBSERVATIONS.

Président : Monsieur Marcel CACHIN, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

A Nathalie,

A mes amis et à tous ceux qui me sont chers.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552718_0017

A Monsieur le Professeur Marcel CACHIN,

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse ;

En témoignage de mon profond
respect.

A Monsieur le Docteur André VARAY,

Professeur au Collège de Médecine

Qui a inspiré cette thèse ;

Qu'il trouve ici l'expression
de mon respectueux attachement,
et de ma profonde gratitude
pour la grande bienveillance
avec laquelle il a guidé mes
pas en Gastro-Entérologie.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Maurice AUBRY,
Monsieur le Professeur Paul BREGEAT,
Monsieur le Professeur Georges BROUET,
Monsieur le Professeur Charles DEBRAY,
Monsieur le Professeur Lucien LEGER,
Monsieur le Professeur Paul MILLIEZ,
Monsieur le Professeur Henri REDON,
Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY,

en témoignage de reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils
m'ont prodigué.

I - INTRODUCTION

En 1965, à la suite de recherches effectuées sur des sérums de sujets hémophiles polytransfusés et ayant utilisé fortuitement du sang d'un aborigène Australien, BLUMBERG distinguait dans le système protéique en cause une réaction d'isoprécipitine avec une protéine sérique particulière qui fut dénommée "antigène Australien". La méthode d'immunodiffusion double en plaque, d'OUCHTERLONY, les techniques immunoélectrophorétiques, permirent bientôt d'identifier cet antigène Australie chez les sujets porteurs de virus B responsable de façon caractéristique de l'hépatite dite post-transfusionnelle par opposition à l'hépatite dite épidermique. Il fut alors bientôt établi que l'antigène Australie s'associait spécifiquement au virus de l'hépatite B. Mais avec la mise en application plus systématique des techniques d'identification virale, on peut retenir une notion absolument nouvelle et riche de conséquences : celle d'une infection virale chronique chez l'homme, pouvant être totalement silencieuse, latente, ou responsable d'une atteinte hépatique allant de l'hépatite chronique à la cirrhose, peut-être même au cancer du foie.

Bientôt se posa la question de savoir s'il ne pouvait pas exister d'autres expressions anatomocliniques et biologiques de cette virose chronique, en dehors des atteintes du foie jusqu'alors connues et considérées comme exclusives. Par ailleurs, la virose chronique ne pouvait-elle pas être rendue responsable

d'autres états pathologiques dont on soupçonne sans toujours la prouver l'origine virale, ou allergique à un virus ?

C'est d'abord dans le domaine des collagénoses que cette recherche étiologique fut entreprise. Mais bientôt elle se centra sur une affection non exceptionnelle, qui conserve encore bien des incertitudes, voire des mystères : la périartérite noueuse, maladie de système, aux lésions vasculaires diffuses, ou prédominant au niveau d'un appareil ou d'un organe, et par là d'expression anatomoclinique très polymorphe. On a souvent invoqué une réaction allergique à une quelconque agression, pouvant être d'origine virale. On s'est ainsi demandé si la périartérite noueuse ne pouvait pas, au moins dans certains cas, dépendre d'une virose B, cela d'autant plus qu'une participation hépatique y est fréquemment associée (60 à 70 % des cas selon les auteurs).

Il devenait donc du plus haut intérêt d'entreprendre, en cas de périartérite noueuse histologiquement établie, des recherches immunologiques afin d'établir si l'antigène Australie, reflet d'une action pathogène du virus B, n'était pas, chez les malades atteints, suffisamment fréquent pour qu'une relation étiologique puisse être admise.

Ayant nous-mêmes pu suivre des malades chez lesquels malgré son polymorphisme, une périartérite noueuse fut finalement diagnostiquée, nous avons entrepris une étude dans ce sens, en partant du fait retenu actuellement que la recherche

de l'antigène Australie est souvent positive au cours de la périartérite noueuse. Mais cette affirmation soulevait trois autres points que nous nous proposons d'étudier ici : fréquence et nature de l'atteinte hépatique dans la périartérite noueuse ; éventuelle révision de la conception de la périartérite noueuse en fonction de sa possible origine virale hépatitique, la périartérite noueuse pouvant alors être considérée non plus comme une maladie, mais comme un syndrome aux origines variables ; fréquence de la positivité de la recherche de l'antigène Australie au cours de la périartérite noueuse ce qui, par voie de conséquence, implique une discussion sur la spécificité et l'identité de cet antigène.

Le problème offre un double intérêt :

. l'un est dogmatique, puisqu'il met en cause et l'étiologie de la périartérite noueuse, et la signification de l'antigène ;

. l'autre est pratique, car la recherche et la découverte de l'antigène Australie, ou au moins des anticorps anti-Au reflètant sa présence à un moment quelconque de l'évolution, pourra apporter un élément précieux de diagnostic et par voie de conséquence une meilleure orientation de la thérapeutique.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons adopté et suivi le plan de travail que voici :

- un historique retracera rapidement la succession des acquisitions qui ont abouti aux conceptions actuelles concernant aussi bien l'hépatite virale et la périartérite noueuse que l'antigène Australie ;
- nos observations seront exposées ;
- la périartérite noueuse sera envisagée sous ses aspects cliniques, anatomopathologiques et étiopathogéniques ; nous insisterons surtout sur ses formes "secondaires" ;
- les relations entre hépatite virale B et antigène Australia seront rappelées ;
- nous terminerons par un essai d'interprétation pathogénique susceptible de relier entre eux des faits apparemment disparates.

o O o

II - HISTORIQUE

Le problème de la présence chez un même individu d'une périartérite noueuse et de l'antigène Australie, associé spécifiquement au virus de l'hépatite B, n'a pu être posé que ces dernières décennies, alors qu'aboutissaient des recherches, effectuées dans des voies fort différentes puisque concernant et la maladie de Kussmaül, et la participation hépatique à cette affection, et les lésions artériolaires qu'elle comporte, et, enfin, sur le plan immunologique, le reflet d'une virose jusque là latente, chronique.

C'est pourquoi il nous faut tout d'abord remonter à plus d'un siècle en arrière, plus précisément en 1866, lors de la publication par KUSSMAUL et MAIER d'un cas clinique princeps sous le terme nouveau de périartérite noueuse. Par la suite, ce furent surtout des descriptions anatomopathologiques qui enrichirent nos connaissances, avec en 1903 la création par FERRARI du terme de polyartérite noueuse, adopté par les Anglo-Saxons comme exprimant mieux l'atteinte de toutes les tuniques artérielles.

Mais surtout, la nature, l'étiopathogénie de la maladie diffuse, frappant des zones entières de vascularisation dont le foie, mais non toutes, furent l'objet des recherches de ces dernières décennies : poussées tensionnelles (MEYER),

agent infectieux, toxinique (FLETCHER), mais aucune explication n'était applicable à tous les cas ; et surtout la diversité des expressions cliniques, fonction de la localisation des atteintes artériolaires, s'opposait à une synthèse satisfaisante.

Avec l'apparition des concepts allergologiques, il était logique d'envisager si ceux-ci ne pouvaient pas s'appliquer à la périartérite noueuse ; l'hypersensibilité pouvait apporter une explication pathogénique satisfaisante, d'autant plus qu'elle reprenait à son compte des facteurs déclenchants microbiens, toxiques, antérieurement invoqués. L'observation de CLARK et KAPLAN, publiée en 1937, est significative puisqu'elle concerne des lésions vasculaires nécrotiques au cours de la maladie sérique : concept repris en 1942 par RICH qui décrit des aspects identiques dans la maladie sérique, dans l'hypersensibilité aux sulfamides et dans la périartérite noueuse : il était possible de reproduire expérimentalement des lésions d'angéite nécrosante par l'injection intra-veineuse de grandes quantités de sérum de cheval, chez le Rat. Pourtant, des objections s'élevèrent contre l'assimilation des syndromes vasculaires allergiques à la périartérite noueuse. A la suite des travaux de KLEMPERER qui, en 1942, décrivit les maladies du tissu conjonctif, les collagénoses, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, dermatomyosite, la périartérite noueuse prit place dans ce groupe où les phénomènes de vascularite jouent un rôle essentiel. On admet aujourd'hui que tous les appareils et organes, foie compris, peuvent être concernés par la maladie.

o O o

Pour ce qui est de l'hépatite virale, la forme épidémique correspondant au virus A est connue depuis la plus haute Antiquité puisqu'HIPPOCRATE en parlait comme la quatrième forme de jaunisse. Mais c'est en 1908 seulement que MAC DONALD lui donna une origine virale. Il s'agit tout d'abord d'une épidémie sévissant dans les armées, dans la marine japonaise en 1904, pendant la Première Guerre Mondiale, puis dans la seconde, et finalement dans les populations civiles. Ultérieurement, on sut que la transmission pouvait se faire par inoculation. Deux formes d'hépatite furent classiques : A, par voie orale et B, par voie sanguine. La distinction tranchée entre hépatite A et hépatite B devait bientôt être remise en question, notamment à propos de la spécificité de la voie d'introduction du ou des virus. Le fait important de ces dernières années est que l'hépatite virale aiguë est l'expression d'une infection généralisée systémique. Elle peut être aiguë ou, au contraire, chronique, avec prédominance de l'atteinte inflammatoire du foie. C'était donc supposer que cette même infection virale latente peut se porter sur tout autre système ou organe et y déterminer une maladie en fait syndrome de la virose initiale. La dissémination des atteintes initiales dans la forme aiguë en est une preuve. Aussi pouvait-on écrire que :

> "Cliniquement, le spectre de l'hépatite virale s'étend de
> "l'infection inapparente au léger malaise et aux symptômes
> "gastro-intestinaux sans atteinte hépatique, à la forme
> "anictérique de l'affection, à l'hépatite clinique avec
> "ou sans jaunisse, jusqu'à l'hépatite "fulminans" avec

"coma et mort. Ceci correspond au niveau du foie à des "lésions excessivement diverses, depuis des remaniements "mineurs jusqu'à une nécrose totale de l'organe".
(P. VOYER 1969).

L'avènement et le développement des études immunologiques devaient transformer les conceptions relatives à l'étiologie de l'hépatite virale. La méthode d'immunodiffusion double en plaque, dite d'OUCHTERLONY, les études électrophorétiques, furent utilisées par ALLISON et BLUMBERG à partir de 1961. BLUMBERG travaillant sur des sérums d'hémophiles polytransfusés, testa la présence d'isoprécipitines en utilisant une série de 24 sérums d'individus normaux, dont plusieurs d'origine étrangère. Deux des sérums d'hémophiles formaient une ligne de précipitation bien nette avec une des séries de sérums provenant d'un aborigène Australien, mais avec aucun des autres. En contraste avec les notions connues, la ligne de précipitation ne prenait que très faiblement le colorant Soudan Noir alors qu'elle était nettement marquée par l'Azo-Carmin, colorant habituel des protéines. BLUMBERG devait nommer "antigène australien" la protéine sérique avec laquelle l'isoprécipitine réagissait. La méthode de double diffusion en gel d'Agar permit de préciser les aspects épidémiologiques et immunologiques du système isoprécitipine-antigène australien. On s'inquiéta alors de préciser la fréquence de l'antigène Au en recherchant systématiquement l'anticorps anti-Australien dans diverses affections, hémophilie, thalassémie, leucémies, lèpre, mongolisme et finalement hépatite virale, où l'antigène

est présent dans 20 % des cas. Nous verrons plus loin, dans les pages consacrées à l'hépatite virale, des détails sur la responsabilité de l'antigène Au.

o O o

Arrivons-en maintenant à l'Historique des travaux qui ont permis un rapprochement entre les divers états pathologiques susceptibles d'être caractérisés par la présence de l'antigène Australien. Il s'agit d'acquisitions en apparence disparates mais dont la rencontre éclaire le problème que nous nous proposons d'étudier ici.

En 1954, MOWREY et LUNDBERG décrivant les manifestations cliniques de la périartérite noueuse "essentielle" insistaient sur les symptômes en rapport avec une atteinte du foie. Mme HABIB en 1955 faisait un inventaire des connaissances relatives à l'histologie et à la nosologie de la périartérite noueuse et ses rapports avec les maladies du collagène. GOLDBERGER en 1959 groupait les syndrômes associés à la survenue de lésions de type périartérite noueuse et en donnait une explication pathogénique uniciste. Sur le plan immunologique, VARAY, MALLARME et collaborateurs apportaient une observation clinique, biologique, biologique et anatomique très significative puisqu'une périartérite noueuse indéniable comportait en outre une cryoglobulinémie, du purpura, une hypertension artérielle et une hépatomégalie : ce qui illustrait bien l'atteinte hépatique reconnue fréquente (50 % des cas) dans la périar-

térite noueuse. Nous reviendrons sur cet important travail, l'un des premiers à insister sur ce point en France (1963).

P. VOYER en 1969 consacre sa thèse à l'antigène Australien et l'étiologie de l'hépatite virale, tandis que la même année CH. DEBRAY et collaborateurs décrivent les manifestations digestives de la périartérite noueuse. Les travaux de TREPO dont la publication commence en 1970, font date puisque les trois éléments, antigène Australien, hépatite à virus et périartérite noueuse, y sont confrontés, réunis, liés par une commune étiologie. TREPO et THIVOLET reprendront le problème de cette triade au XIIIème Congrès International d'Hématologie à Munich, en 1970 ; TREPO expose ses hypothèses étiopathogéniques dans sa thèse soutenue à Lyon, en 1971, puis avec PRINCE montre, en 1971, le rôle des complexes immuns comprenant l'antigène SH (hépatite sérique) dans la pathogénie et de l'hépatite chronique et dans la polyartérite noueuse. Avec THIVOLET et LAMBERT, TREPO apporte en 1972 quatre observations de périartérite noueuse associée à la présence persistante de l'antigène Australie ; des cas sont rapportés par ces mêmes auteurs chez l'enfant en 1972 ; enfin TREPO tout récemment a publié une étude sur les rapports entre virus de l'hépatite B et périartérite noueuse.

Un peu partout dans le monde, ces dernières années, les rapports réciproques entre antigène Australie, hépatite virale et polyartérite noueuse font l'objet de publications. GOCKE et collaborateurs en 1970 et 1971 citent des exemples

d'association entre périartérite noueuse et Antigène Au, entre vascularite et ce même antigène. Dans le cas de GERBER publié en 1970, on trouve réunis une périartérite noueuse, une leucémie lymphoïde et l'antigène Australia. WHITSED et PENNY, en 1971, constatent une cryoglobulinémie IgA IgG dans un cas de vascularite, cas proche de celui de VARAY publié dès 1963. En Allemagne, SODOMANN montre que dans une périartérite noueuse, des recherches immunologiques ont fait découvrir l'antigène Au. SELIGMANN en France, insiste sur l'importance des complexes immuns en pathologie (1971). PERROT, THIVOLET, QUINCY, FRADIN et LATER exposent 40 observations de cryoglobulinémie au nombre desquelles des lésions vasculaires diffuses ont été notées. HAAS et ORTEGA étudient l'atteinte hépatique dans les angiopathies nécrosantes ; COMBES insiste sur la participation glomérulaire en cas de virose, par dépôt du complexe antigène-anticorps Au au niveau de la muqueuse basale. En 1971 encore, BAKER, CIDEL et KAPLAN apportent une observation d'hépatite avec recherche positive de l'antigène Australie, et compliquée de périartérite.

Enfin, au cours des Entretiens de Bichat, en octobre 1971, VARAY fait, à partir de trois cas personnels et des différentes publications de la littérature, le point des connaissances et hypothèses actuelles.

A cette documentation déjà fort importante, nous ajouterons les trois observations personnelles qui suivent.

0

o o

III - OBSERVATIONS

Observation I

Mme Suzanne P., couturière, âgée de 55 ans, est hospitalisée pour un ensemble de symptômes qui réalisent :

- un syndrome articulaire, polyarthritique, avec arthralgies chaudes, douloureuses, frappant toutes les articulations des membres, s'accompagnant de myalgies entrainant depuis trois ou quatre mois une gêne importante à la marche ;
- un syndrome cardiaque qui se résume en une myocardite ;
- un syndrome vasculaire, dominé par un purpura pétéchial non thrombopénique très étendu, précédé six mois auparavant par une éruption bulleuse, disparue lentement et laissant une zone dépigmentée, d'un syndrome de RAYNAUD ; et par une angéite nécrosante modérée ;
- un syndrome rénal avec protéinurie autour d'un gramme/litre avec pyurie et hématurie, et avec une urée sanguine autour de 0,80 alors que la pression artérielle est de 18-10 ;
- un syndrome biologique enfin :

  vitesse de sédimentation à 80 à une heure,
  Latex et Waller-Rose positifs,
  formule d'anémie,
  hyperglobulinémie alpha 2,
  fébricule autour de 38°.

Au total, cet ensemble de symptômes est en faveur d'une collagénose. Cependant un lupus érythémateux disséminé est éliminé devant la négativité de la recherche des cellules L.E. et des anticorps antinucléaires. En revoyant le syndrome vasculo cutané et biologique, anémie à 3.490.000, hématocrite 33 %, hémoglobine 67 %, hypergammaglobulinémie alpha 2 à 19 % pour 47 g de protides totaux, albumine 54 alpha 13 %, immuno-électrophorèse montrant une augmentation de l'haptoglobine, une diminution de l'albumine et des globulines immunes, on retient le diagnostic de péri-artérite noueuse et l'on poursuit dans ce sens les investigations. Une biopsie musculaire est négative. Une ponction-biopsie rénale réalisée dans un service spécialisé en néphrologie, avec toutes les précautions d'usage, désinfection urinaire et baisse des corticoïdes sous antibiotiques (malgré toutes ces précautions une fistule pyélique et un anévrysme artérioveineux traumatique nécessiteront une néphrectomie) donnera des résultats intéressants puisque permettant le diagnostic de périartérite noueuse :

- sur les quelques vingt glomérules qui peuvent être étudiés sur le fragment biopsique, deux sont totalement scléreux, et deux autres présentent une atrophie du floculum avec une sclérose capsulaire et discrète prolifération épithéliale. On ne voit aucun foyer de nécrose, ni d'hyperplasie juxta-glomérulaire. Les artères interlobulaires et glomérulaires sont normales, et aucune artère de plus fort calibre n'est intéressée par le prélèvement. Il faut encore noter par places une sclérose interstitielle assez importante avec atro-

phie tubulaire et infiltrat inflammatoire comportant des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes, mais aucun éosinophile.

Au total, plages de sclérose interstitielle avec infiltrat inflammatoire sans aucune image histologique caractéristique de collagénose. L'anatomopathologie donne alors :

- cette image de néphrite interstitielle segmentaire focale, de glomérulite proliférante, cette vascularité segmentaire nécrotique atteignant les artères de moyen calibre, quelques artérioles, et débordant en un point la paroi vasculaire, la nécrose fibrinoïde intéressant la média et l'intima, la desquamation partielle de l'endothélium, un afflux inflammatoire granulomateux dense et polymorphe, riche en polynucléaires dont certains sont éosinophiles, cet ensemble réalise un granulome infiltrant non seulement les tuniques pariétales, mais s'étendant à l'adventice péri-artérielle : le diagnostic de périartérite noueuse est alors indiscutable, à forme incomplète puis que la biopsie musculaire a été négative.

La malade est mise sous traitement corticoïde modéré continu, 15 mg de prednisone. L'état va rapidement s'améliorer, avec assèchement des épanchements pleuraux, fonction rénale satisfaisante, créatinine à 15 mg, clearance 0,45, urée sanguine 0,76, l'hypertension artérielle se stabilisant à 18-10.

Deux détermination de l'Antigène Au sont pratiquées à quinze jours d'intervalle : par deux fois, elles seront néga-

tives, mais les anticorps anti-australiens seront positifs à l'immunodiffusion.

Trois épisodes indentiques vont émailler l'évolution, chacun persistant une dizaine de jours avec :

. transaminases S.G.P.T. = 500
. pente de la bromosulfophtaléine normale.

Malgré ces trois ictères intercurrents, la voie biliaire principale, vérifiée, se montre libre. Le complexe prothrombique est normal. Devant les incidents de la biopsie rénale, on ne pratique pas de biopsie hépatique.

Nous pouvons conclure à une périartérite noueuse cliniquement très complète, avec biopsie musculaire négative, mais biopsie rénale aux aspects typiques de nécrose fibrinoïde de l'intima et de la média, granulome de l'adventice. Si la recherche de l'antigène a été négative, par contre celles des anticorps a été positive.

Observation II

Mme F. Marie-Louise, âgée de 69 ans est hospitalisée pour des épisodes fébriles de 38-39° persistant au moins une semaine, sans douleur, pour des ictères à répétition depuis cinq mois. Le dernier date d'un mois. On perçoit une grosse

vésicule. Une cholécystographie et une cholangiographie intraveineuse montre l'exclusion de la vésicule. L'oesophage, l'estomac sont normaux ; le cadre duodénal montre, au bord interne de D2, une image en léger retrait, avec un aspect en 3 renversé. L'amaigrissement a été de neuf kilos. L'électrocardiogramme est normal. La tension artérielle est de 13-8.

Les examens complémentaires donnent :

urée 0,21
transaminases S.G.O.T. 260 (U.F.)
S.G.P.T. 200
posphatases alcalines 12 Unités Bodansky
bilirubine totale 23 mg
bilirubine libre 7 mg
bilirubine conjuguée 16 mg

Numération formule sanguine :

anémie à 3.660.000
hémotocrite 36
hémoglobine 11,6 g

leycocytes 7.400
vitesse de sédimentation 23-55
prothrombine 70 %
protides totaux 53 g
glycémie 0,22

Une semaine plus tard, l'ictère s'est accentué, avec

bilirubine totale	90 mg
bilirubine libre	8 mg
bilirubine conjuguée	82 mg
transaminases S.G.O.T.	108
S.G.P.T.	108
phosphatases alcalines	3,5

L'électrophorèse montre :

protéines totales	52
albumines	30 %
alpha 1	7 %
alpha 2	9,5 %
beta	9,5 %
gamma	44 %

L'immunoélectrophorèse fait apparaître une augmentation des immunoglobulines G, A et M d'aspect global ; une augmentation des alpha-1 lipoprotéines et de l'haptoglobine, une diminution de l'albumine et de la transferrine.

Devant la persistance de l'ictère et son caractère obstructif, l'intervention est décidée :

Compte rendu opératoire (14 décembre 1970) : le foie n'est pas vert, mais de couleur normale. La vésicule est tendue, avec une réaction lymphangitique régionale très importante. Les adhérences de l'épiploon à la vésicule laissent sourdre de la lymphe. Il n'y a pas de calculs, la voie biliaire principale n'est pas élargie. Une cholangiographie per-opératoire montre sa parfaite perméabilité, avec des passages duodénaux normaux. On trouve cependant une hyperpression oddienne à 25 mm. Une duodénotomie verticale permet de voir la papille, qui est nettement indurée à la palpation, mais ne présente aucune anomalie de la muqueuse. On constate la présence d'un gros ganglion coeliaque et d'un ganglion rétroduodénopancréatique. On prend le parti de faire une duodénopancréatectomie à la Guillemin. Il est notable qu'aucune artère hépatique ne vient du tronc coeliaque, celle que l'on perçoit vient de la mésentérique supérieure. Toute la zone de dissection laisse sourdre de la lymphe.

Histologie : la pièce de duodénopancréatectomie comprend la tête du pancréas, une partie du cadre duodénal, et quatre à cinq centimètres de paroi gastrique en amont du pylore. Le cho-

lédoque disséqué dans son trajet intrapancréatique est normal jusqu'à son abouchement où existe une petite tuméfaction mesurant de trois à quatre centimètres, paraissant végétante en saillie dans l'ampoule de Vater. Il existe de nombreuses formations ganglionnaires au-dessus et en arrière du pancréas. La vésicule biliaire présente une paroi épaisse.

La région v térienne, débitée en coupes semi-sériées, ne montre aucune prolifération tumorale. Le petit bourgeon est une formation polypeuse sessile, provenant des glandes sous-muqueuses duodénales, car elle contraste avec l'extrémité inférieure du cholédoque. Toute la région est le siège d'un important oedème inflammatoire. Au niveau du pancréas on ne décèle qu'une légère atrophie glandulaire et un certain degré de congestion veineuse.

Sur tous les prélèvements duodénaux d'aval, sur les prélèvements vésiculaires et notamment ceux qui intéressent le confluent infundibulocystique, on relève de très importantes <u>lésions artérielles et péri-artérielles</u>, segmentaires, caractérisées par une endartérite proliférante aboutissant parfois à l'oblitération des vaisseaux, et, d'autre part, par une infiltration inflammatoire à prédominance éosinophile contenant également des cellules lymphocytaires et histiocytaires. Ces aspects sont donc ceux d'une <u>périartérite noueuse</u>.

Toutes les formations ganglionnaires montrent des lésions d'hyperplasie lymphoréticulaire avec même une lymphostase et une

légère lymphangite au niveau de l'angle infundibulocystique. Cette hyperplasie lymphoréticulocytaire contient d'abondantes cellules plasmocytaires.

Le prélèvement hépatique montre des lésions inflammatoires importantes des espaces portes qui sont tous encombrés par des cellules polynucléaires, lymphocytaires et plasmocytaires. Cette infiltration ne diffuse et ne s'organise ni au niveau d'un canal biliaire, ni au niveau d'un vaisseau. Les cellules de Kupffer sont très hypertrophiques. Les hépatocytes sont plus modifiés, et la stase biliaire est peu importante.

La recherche de l'Antigène Australia est positive en électro-immuno-diffusion, son identité est confirmée. Par contre la recherche des anticorps anti-Australia est négative : recherche qui s'est située au sixième moi de la maladie.

Les suites seront marquées par des épisodes fébriles désarticulés, une légère élévation tensionnelle à 16-11, épisodique, une réapparition de l'ictère qui au septième jour donnera :

bilirubinémie		90 mg
transaminases	S.G.O.T.	108
	S.G.T.P.	108
phosphatases alcalines		30

qui durera jusqu'au vingt cinquième jour.

En conclusion, on retient le diagnostic de <u>périartérite noueuse</u> dont la caractéristique est de porter sur les

vaisseaux vésiculaires et hépatiques, avec hépatite subaiguë non spécifique sans atteinte artérielle, ictères inauguraux et réapparaissant dans les suites opératoires.

Observation III

M. Robert P., âgé de 62 ans, présente une histoire de fièvre, datant d'un an, avec asthénie et vitesse de sédimentation supérieure à 100 à la première heure. Une lithiase vésiculaire a entrainé une cholécystectomie, mais tous les signes cliniques et l'accélération de la vitesse de sédimentation ont persisté après l'opération.

Au cours d'un séjour à Boston en 1968, le malade a subi une biopsie hépatique et une artériographie pour lesquelles aucun diagnostic n'a été porté. On a institué un traitement cortisonique.

En mai 1969, à Paris, l'immuno-électrophorèse a été normale, sauf une augmentation de l'haptaglobine. La lymphographie a été normale. Sur le myélogramme, les cellules réticulaires malignes, précédemment signalées, n'ont pas été retrouvées. Il existe un gros fois et une grosse rate sans hypersplénisme. Les examens complémentaires donnent :

- hyperplaquettose à 600.000
- électrophorèse :
  - protides totaux 71 g
  - alpha 2 globulines augmentées : 19,5
  - gammaglobulines légèrement augmentées 23/
- fond d'oeil : les artères sont normales.

Au niveau des membres inférieurs on constate des troubles pariétaux d'allure polynévritique, avec abolition des achilléens et du tricipal gauche, fourmillements au niveau des doigts et des pieds, amyotrophie diffuse du type Aran-Duchenne aux membres supérieurs et atrophie des loges antéro-externes aux membres inférieurs.

Une biopsie musculaire montre une dégénérescence très sévère avec atrophie neurogène, de type périphérique, mais aucune lésion artérielle. Le diagnostic de périartérite noueuse est évoqué plutôt que celui de réticulose maligne, et la corticothérapie est intensifiée : 60 mg de prednisone. L'état général s'améliore et la vitesse de sédimentation s'abaisse.

Une gammagraphie hépatique montre un gros foie homogène.

Une gammagraphie splénique montre une splénomégalie homogène sans lacunes.

Un électro-encéphalogramme indique une souffrance diffuse sans asymétrie ni focalisation. Les électrocardiogrammes sont normaux.

Les examens complémentaires donnent :

globules rouges	2.500.000
leucocytes	22.200
fer sérique	45
vitesse de sédimentation	139-152
phosphatases alcalines	6,1
transaminases S.G.O.T.	64
S.G.P.T.	60
urée	0,23
glycémie	0,84

On obtient une correction de l'anémie par les transfusions. L'épreuve d'Addis donne :

leucocytes minute	480
hématies minute	1 650

Au cours d'une seconde hospitalisation, six mois plus tard, (novembre 1969), après une accalmie passagère, l'asthénie réapparut, avec hoquet intermittent. Toujours sous corticothérapie, le malade présente un subictère, puis un ictère franc coïncidant avec un abaissement brutal de la vitesse de sédimentation à 14 à la première heure. Survient alors une phlébite du membre inférieur gauche. Une recherche de l'antigène Australie et des anticorps est négative. L'ictère s'intensifie, et le malade meurt dans un tableau de cachexie.

Pendant cette période terminale, les signes biologiques ont été les suivants :

transaminases S.G.O.T.	80
S.G.P.T.	230
bilirubine libre	23
bilirubine conjuguée	22
hématies	3.790.000
leucocytes	11.400
vitesse de sédimentation :	16 puis 43-80 pour revenir trois semaines plus tard à 121-131 tandis que la bilirubinémie monte à 54.

<u>En résumé</u>, le tableau clinique a évoqué celui d'une périartérite noueuse avec anémie, polynévrite, augmentation considérable de la vitesse de sédimentation. Mais aucune con-

firmation histologique n'a pu être apportée et la recherche de l'antigène Australie est demeurée négative.

o O o

A ces trois observations détaillées, nous ajouterons deux cas rapportés par le Dr VARAY :

Observation IV : chez Mme H., une maladie de Horton a donné lieu à une biopsie de l'artère temporale montrant des aspects typiques complétant le tableau clinique de céphalées, cervicalgies et signes oculaires. La recherche de l'antigène Australie est demeurée négative.

Observation V : le diagnostic de périartérite noueuse est ici confirmé par une biopsie cutanée positive. Cliniquement on a observé des épisodes arthralgiques et myalgiques, une hépatomégalie, une vitesse de sédimentation supérieure à 100-1° heure. L'électrocardiogramme est altéré. Au passif, la recherche de l'antigène Australia est négative, une ponction biopsie du foie montre l'absence de lésions artérielles.

Dans sa thèse, TREPO a collationné 24 observations françaises et étrangères dont 23 dans lesquelles l'antigène Au a été recherché, avec 21 fois réponse positive précoce (70 % au cours de la première année, 58 % dans les six premiers mois) et persistante un an, plus de deux ans parfois.

O
o o

IV - PERIARTERITE NOUEUSE ET VIRUS DE L'HEPATITE ANTIGENE ASSOCIE

Nous rappellerons succintement les aspects cliniques et anatomopathologiques de la périartérite noueuse, aujourd'hui bien connus, pour insister sur la participation hépatique susceptible de mieux faire comprendre le lien possible entre les deux affections qui nous occupent ici, et leur éventuelle commune origine virale.

La périartérite noueuse frappe tous les pays, toutes les races, tous les âges avec une prédilection chez l'adulte entre 20 et 60 ans. Mais l'enfant et le nourrisson ne sont pas épargnés. La prédominance masculine apparaît dans toutes les statistiques, qui concernent de 70 à 80 % d'hommes. La maladie est rare, sa fréquence constatée en augmentation ces dernières années provient surtout d'une meilleure identification d'une affection mieux connue.

Le début est insidieux, avec asthénie et fièvre longtemps inexpliquées (notre cas III) ; s'il est brutal dans son expression, on peut rétrospectivement retrouver des signes antérieurement méconnus. Il existe des formes aiguës, fébriles, des formes chroniques apyrétiques en dehors des poussées. Les algies sont signalées dans 70 % des cas, les manifestations nerveuses périphériques, musculaires et ostéo-articulaires

existent dans 50 % des cas ; l'atteinte rénale est très fréquente, et de fâcheux pronostic (cas II). L'hypertension artérielle s'observe dans deux cas sur trois, une myocardite est fréquente ; les manifestations cutanéomuqueuses, nodules purpura, existent dans 20-30 % des cas. Les formes pulmonaires sont de fréquence diversement appréciée.

Le système digestif peut participer à la maladie sous forme d'un syndrome chirurgical aigu, ou d'accidents douloureux à répétition. L'anatomopathologie a établi que le foie est atteint dans 60 % des cas, avec souvent hyperplasie du tissu conjonctif péri-portal, atteinte artérielle, infarctus.

Déjà en 1963, VARAY rapportait la grande fréquence de l'atteinte hépatique dans la périartérite noueuse. SPIEGEL souligne alors l'atteinte du foie 70 fois sur 150 cas de périartérite noueuse avec atteinte périartérielle et thrombose déterminant des infarctus.

Les manifestations hépatiques de la périartérite noueuse sont fréquentes, et peuvent se dénombrer comme suit :

- baisse de l'état général dans 92 % des cas ;
- hépatite initiale dans 54 % des cas ;
- ictère dans 13 % des cas (notre observation I) ;
- crises douloureuses abdominales dans 13 % des cas selon la série de TREPO, dans laquelle 15 fois la maladie a débuté comme une hépatite le plus souvent anictérique, entrainant

le diagnostic d'hépatite aiguë, subaiguë ou chronique.

Dans 24 cas de périartérite noueuse, TREPO trouve :

. 17 fois (70 %) une élévation précoce des transaminases,
. une hépatite initiale ictérique dans 13 % des cas, anictérique dans 41 % des cas, une hépatite chronique persistante dans 13 % des cas, agressive dans 30 % des cas,
. une cirrhose dans 13 % des cas,
. une vascularite nécrosante hépatique dans 13 % des cas,
. mais une ponction-biopsie hépatique négative dans un cas (4 %).

Tous ces signes prémonitoires évoquent bien une atteinte du foie sans être pathognomoniques de l'hépatite virale : on peut donc les interpréter comme une localisation hépatique du processus vasculaire périartéritique.

Histologiquement sur 20 cas, TREPO trouve :

. deux fois un aspect d'hépatite aiguë ;
. trois fois un aspect d'hépatite chronique persistante ;
. huit fois un aspect d'hépatite chronique agressive ;
. trois fois un aspect de cirrhose ;
. trois fois un aspect de vascularite nécrosante du foie ;
. une fois, une absence de toute lésion.

Ces ponctions biopsies du foie ont été faites précocement chez treize malades, avec, dans trois cas, des lésions

vasculaires, dans deux cas une image d'hépatite persistante, dans huit cas un aspect d'hépatite chronique agressive. Toujours les aspects évoquent l'hépatite à virus. Or, dans 62 % des cas, on trouve une notion de contamination :

- par transfusions sanguines chez trois malades,
- par inoculation chez quatre malades,
- par contagion inter-humaine chez cinq malades,
- par contamination professionnelle chez cinq malades.

Ce n'est que dans trois cas que la présence de l'antigène Au-SH à la phase aiguë de l'atteinte hépatique a confirmé la nature virale de celle-ci. Cette recherche plus tardive a été également positive, ce qui montre la persistance, la chronicité, de l'infection par le virus.

L'hépatite initiale de la périartérite noueuse est généralement modérée, rarement ictérique, mais une cytolyse intense est possible, régressant en fonction du traitement, mais on peut dire qu'histologiquement, l'atteinte du foie ne paraît pas s'éteindre ; au contraire, elle va souvent progresser pour aller parfois jusqu'à la cirrhose. Il faut donc retenir que dans la périartérite noueuse :

- l'hépatite inaugurale est fréquente,
- elle est généralement latente, anictérique, subaiguë et transitoire, mais incomplètement régressive.

On peut dire qu'à un moment quelconque de l'évolution,

la périartérite noueuse comportera une symptomatologie hépatique :

- manifestations cliniques ou biologiques initiales dans 75 % des cas ;
- hépatomégalie dans 58 % des cas ;
- ictère sans traduction clinique dans 16 % des cas ;
- altérations histologiques du foie dans 94 % des cas ;
- absence de symptômes cliniques ou biologiques dans 12 % des cas seulement.

Entre l'intégrité de la ponction-biopsie du foie et la cirrhose, tous les degrés de gravité sont possible.

Les lésions des artérioles hépatiques paraissent si caractéristiques à Sh. SHERLOCK qu'elle propose la ponction biopsie dans les cas douteux pour établir le diagnostic de la maladie. La possibilité de considérables hématomes dans le parenchyme hépatique, tels que ceux signalés dans la belle observation de MILLIEZ, SAHARCQ et TCHERDAKOFF, nous paraît justifier une plus grande réserve. Des observations analogues ont été signalées par KLOTZ, par WUKETICH et GILLILAND, et MANNING.

Si la fréquence de l'atteinte hépatique est difficile à préciser dans les cas de périartérite noueuse, faute de ponction biopsie et d'examens biologiques systématiques, elle est mieux exprimée par les données nécropsiques ; sur 430 dossiers anatomocliniques, MOWREY et LUNDBERG ont retenu 26 observations

de périartérite noueuse qui s'étaient présentées comme une affection hépatique primitive évoquant l'hépatite aiguë ou même la cirrhose. Eux-mêmes, sur 200 cas, en trouvent 16 exemples, soit 8 %. La littérature donne en moyenne 42 à 65 % d'atteintes artériolaires hépatiques à l'autopsie de sujets atteints de périartérite noueuse, alors que cliniquement on ne trouve d'hépatomégalie que dans 20 % des cas, un ictère dans 10 % des cas, des perturbations biologiques dans 10 % des cas. Si par contre on se base sur les données histologiques, on voit avec WEWALKA que cinq périartérites noueuses sur six ont comporté des altérations d'hépatite.

L'artériographie a ainsi sa place dans le bilan des atteintes vasculaires de la périartérite noueuse. La démonstration radiographique de multiples anévrysmes du rein dans la périartérite noueuse a été faite pour la première fois en 1965 par FLEMING et STERN. BRON, STOTT et SHAPIRO, montrent un cas avec anévrysmes au niveau des reins, du foie, de la rate. CHADUCEK rapporte un cas analogue avec atteinte des vaisseaux rénaux, hépatiques et mésentériques. L'angiographie, dans bon nombre de collagénoses, montre des anomalies à type de sténoses et anévrysmes, mais pas les multiples anévrysmes rencontrés dans la périartérite noueuse. L'absence d'anomalies au niveau des muscles striés chez bon nombre de patients atteints de périartérite noueuse et ayant été explorés par biopsie, amène à penser que l'étude angiographique devrait être pratiquée plus fréquemment, car de nombreux anévrysmes sont pathognomoniques.

o 0 o

Restait à expliquer l'étiologie de cette atteinte hépatique au cours d'une affection très éloignée de l'hépatite virale. Des recherches épidémiologiques ont permis de retrouver des antécédents de vaccination, d'injections (chez des toxicomanes). Depuis la découverte et les possibilités d'identification de l'antigène Australie, des recherches systématiques ont été entreprises chez les sujets atteints de périartérite noueuse, avec ou sans symptomatologie hépatique. Elles ont été positives dans de nombreux cas, et cela très précocement et de plus de façon persistante. Entre les premiers symptômes et la détection de l'antigène, le délai va de l'immédiat (dans deux cas sur 23) à 72 mois ; mais dans un tiers des cas l'antigène Au est trouvé au cours des trois premiers mois, puis dans un quart des cas entre le 3ème et le 6ème mois, enfin dans 12 % des cas, entre le 6ème et le 12ème mois. Au cours de la première année, l'antigène Au est ainsi decelé dans 70 % des cas et avant la fin du 6ème mois de l'évolution de la périartérite noueuse dans 58 % des cas (TREPO). Autre fait d'importance, la persistance de l'antigène pendant plus de trente mois. On peut donc parler d'antigénémie chronique dans la périartérite noueuse ; on se trouve donc bien devant une infection virale chronique, avec des titres remarquablement élevés, s'élevant lors des rémissions, s'abaissant lors des poussées (GOCKE). Quant à la réponse d'anticorps, elle est faible et inconstante.

o

o o

V - HEPATITE VIRALE ET ANTIGENE AUSTRALIE.

C'est en examinant les sérums de sujets présumés sains que BLUMBERG, SUTWICK et LONDON en 1968 découvrirent chez deux d'entre eux la présence de l'antigène Au. Par la suite, ils devaient constater que l'un de ces sujets présentait une hépatite, que l'autre avait récemment reçu des transfusions sanguines. C'est alors que 125 malades furent systématiquement étudiés, qu'ils aient été atteints d'hépatite virale ou soupçonnés de l'être : sur ces 125 sérums étudiés, 20 % se révélèrent positifs pour l'antigène. A la phase aiguë de l'hépatite, la positivité pour l'antigène Au a été trouvée très fréquemment, et très précocement. Comme un seul prélèvement avait été pratiqué chez ces sujets, on peut admettre que les chances de trouver un sérum positif étaient limitées, et que ce taux de 20 % n'est qu'un minimum. Dans ces recherches princeps il fut établi que chez les sujets sains, l'antigène Au ne se trouve que dans 0,1 %, chez 0,2 % des sujets hospitalisés pour des maladies diverses, 20 % dans l'hépatite virale aiguë, mais ni dans la cirrhose de Laënnec, ni dans la mononucléose infectieuse, ni dans les autres affections hépatiques. Dans les leucémies myéloïdes aiguës le taux de fréquence de l'antigène Au a été de 14 %, de 0 dans les leucémies myéloïdes chroniques, de 12 % dans les leucémies lymphoïdes aiguës, de 10 % dans les leucémies lymphoïdes chroniques, de 13 % dans les maladies de Hodgkin, dans 29 % des cas

de mongolisme, dans 3 % des anémies traitées par transfusions sanguines, dans aucun cas de tumeurs solides ni dans diverses autres affections pourtant au nombre de près 1.500.

En 1968, également, PRINCE découvrait dans le sang des sujets en période d'incubation et au début de la phase aiguë de l'hépatite sérique un antigène particulier dit SH, disparaissant pendant la phase de convalescence. En multipliant ses recherches, PRINCE aboutit à la conclusion que antigènes SH et Australie étaient très proches et même probablement identiques, avec les mêmes réactions de précipitation en présence de l'antisérum S. Les travaux se poursuivirent en microscopie électronique et en ultra-centrifugation. Les fractions de sérum contenant l'antigène Australie contiennent des particules "virus-like" d'environ 20 mu de diamètre ; partiellement purifiées, ces particules s'aggrègent au contact du sérum qui précipite l'antigène dans un gel d'Agar ; particules et antigène précipitant ont le même type de distribution dans les divers gradients de densité ; les sites antigéniques sont localisés sur les particules.

Lorsqu'un sérum contenant l'antigène Au est mis en présence d'un sérum contenant l'anticorps, après centrifugation des agrégats de particules virus-like sont trouvées dans les précipités antigène-anticorps. Tout se passait comme si un seul groupe de virus était responsable à la fois de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique.

Récemment, la méthode d'immunodiffusion a permis à BLUMBERG aux U.S.A., à OKOCHI au Japon, à SOULIER et SALMON en France, de préciser la fréquence de l'antigène Au-SH : dans la population saine : 0,1 %, 1 %, 0,5 % respectivement dans les hépatites virales aiguës.

- BLUMBERG 1967 : dans 58 % des hépatites sériques, 38 % des hépatites épidémiques ;
- PRINCE 1968 : 80 % et 0 % respectivement ;
- GOCKE 1969 : 82 et 83 % ;
- SOULIER 1970 : 15 % et 0 % ;
- SALMON et CAROLI 1970 : 37 et 12 %.

Les divergences enregistrées proviennent en partie de la date des prélèvements, l'antigène apparaissant très précocement lors de l'incubation, disparaissant en quelques jours ou semaines après le début de l'ictère.

Dans les hépatites chroniques, l'antigène est retrouvé dans 36 % des évolutions supérieures à six mois, dans 70 % des hépatites dont l'évolution est inférieure à six mois, selon CAROLI et SALMON.

Les rapports entre l'hépatite chronique active et l'hépatite virale sont controversés et la présence ou l'absence de l'antigène Au-SH sont diversement appréciées : 0 % selon SHERLOCK, 28 % pour WRIGHT. L'antigène est absent dans d'autres affections hépatiques, hépatite toxique, cirrhose éthylique, hémochromatose, mononucléose infectieuse. TREPO trouve

l'antigène Au-SH positif dans 17 % des hépatites virales épidémiques, 66 % des hépatites virales sériques, 83 % des hépatites virales professionnelles, 11 % des hépatites virales indéterminées sur les 123 hépatites virales aiguës observées à Lyon (1971).

Actuellement, on admet que l'antigène Au-SH est un antigène de surface, porté par des particules dont certaines seulement seraient des virus complets.

Les recherches actuelles tendent à préciser la spécificité de l'antigène vis-à-vis du virus B, à confirmer la nature virale de l'antigène Australie, à réussir sa culture ; à préciser s'il n'existe pas plusieurs variantes immunologiques du même agent, comme cela a lieu pour le virus de la grippe, pour le virus de la poliomyélitique : ce qui peut être fait en comparant divers anticorps humains ou animaux.

o O o

De ce que nous venons de voir concernant l'antigène Australie dans la périartérite noueuse d'une part, dans l'hépatite virale B d'autre part, il est nécessaire par une synthèse des faits observés et des interprétations qui leur sont données d'aborder le problème central d'une même et commune étiopathogénie de deux affections apparemment différentes, en fait dues au même mécanisme : à un virus pathogène identique,

l'organisme réagissant de façon identique, en particulier au niveau des vaisseaux et plus spécialement de ceux de la glande hépatique.

C'est à cet essai d'interprétation que nous consacrerons les pages qui termineront notre travail.

0

o o

VI - ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE : ANTIGENE AUSTRALIE, PERIARTERITE NOUEUSE ET HEPATITE VIRALE.

Dans un premier temps, il s'agissait de rassembler un nombre suffisant d'observations dans lesquelles :

- le diagnostic de périartérite noueuse était établi avec certitude par la clinique et l'histologie ;
- la détection de l'antigène Au-SH dans le sérum de ces sujets avait été réalisée par l'immunodiffusion, l'immuno-électro-osmophorèse, l'hémagglutination passive pour la recherche de l'anticorps, et son inhibition pour la recherche de l'antigène, l'ultracentrifugation et la microscopie électronique, pour établir la présence d'éventuels complexes Ag-A.C.

Huit observations lyonnaises correspondent à cette triade hépatite - antigène Au-SH-périartérite noueuse, celles de LEVRAT, GIRARD, FROMENT, REVOL, GIRARD, DEVIC, GALY, exposées dans la thèse de TREPO.

Six autres observations françaises ont été fournies par HILLEMAND de Rouen ; BAGROS de Tours, GEFFROY de Rouen, MINICONI et PERRIN de Nantes, SARRAZIN, BADER, de Paris.

Dix observations sont fournies par des auteurs étrangers, GOCKE, quatre cas, CHRISTIAN, MARTINI, trois cas, BAKER, MARTIN.

Déterminisme des périartérites noueuses :

On connait le rôle de certains traitements médicamenteux en particulier sulfamides, pénicilline, dans l'apparition d'un tableau allergique, purpura ou urticaire, manifestations générales et systémiques, fièvre, arthralgies, glomérulonéphrite, asthme, parfois neuropathies, hémorragies digestives : le tableau est proche de celui d'une maladie sérique, d'une périartérite noueuse. L'examen histologique fait constater une atteinte des capillaires, des infiltrats périvasculaires à polynucléaires, un épaississement endothélial, des lésions de la paroi vasculaire elle-même. Ce sont donc des vascularites allergiques médicamenteuses, toujours susceptibles de se compliquer de lésions cardiaques, cérébrales, hépatiques. Reconnues précocement, elles cèdent à la suppression du médicament incriminé et à la corticothérapie. Méconnues, elles risquent de connaître une évolution sévère, voire mortelle, en particulier en cas d'atteinte rénale, ou coronaire. Mais il est possible qu'en dépit de l'arrêt du traitement causal, l'évolution se poursuive, auto-entretenue, comme une périartérite noueuse. Parfois, à ces vascularites, s'associe une maladie lymphoproliférative (MAC COMBS) comme s'il existait un trouble fonctionnel du système immunitaire : notion retrouvée dans la périartérite noueuse. Longue est la liste des médicaments susceptibles de déclencher des microvascularites allergiques très voisines de la périartérite noueuse.

A côté de l'allergie, on a soupçonné sans les démontrer

de façon satisfaisante des facteurs endocriniens, l'hypertension artérielle, à vrai dire surtout secondaire ; l'infection bactérienne, mais surtout l'infection virale, par virus lent. L'expérimentation chez l'animal est à cet égard des plus instructives pour le problème qui nous occupe ici. Dans la maladie des visons, dans la chorioméningite lymphocytaire de la souris, l'affection paraît frapper des individus qui ont probablement acquis une tolérance partielle au virus par infection in utero. La maladie se révèle par une néphrite avec infiltrats inflammatoires périvasculaires lors de la rupture de la tolérance, à l'âge adulte.

La périartérite de la souris Albinos peut, elle aussi, provenir d'un phénomène voisin d'infection virale latente. MELLORS s'était même demandé s'il ne s'agissait pas du virus de la leucémie murine. On suppose que dans la constitution des lésions, des complexes antigènes-anticorps circulants interviendraient. Une infection virale aiguë peut chez le cheval provoquer une périartérite généralisée.

Dans les espèces animales, il est donc possible de retenir un certain nombre d'éléments indiquant qu'un syndrome de périartérite peut être la conséquence d'une réaction immunologique à des antigènes étrangers, des agents microbiens et plus encore viraux paraissant bien en cause. Mais il faut encore qu'une prédisposition génétique de la réponse immunitaire permette cette réaction pathogène, laquelle ne se produit pas chez des porteurs sains de virus. Les vascularites médicamenteuses

humaines s'expliquent elles aussi soit par un état d'allergie du sujet, soit par des désordres immunitaires de celui-ci.

o O o

Des hypothèses pathogéniques susceptibles d'expliquer l'apparition de l'hépatite virale, de la périartérite noueuse, indépendamment ou simultanément chez le même sujet, font actuellement appel aux mêmes facteurs immunologiques, ce qui donne évidemment du poids à la conception étiologiquement unitaire des deux maladies, des deux modes d'expression d'une commune virose.

Il faut d'abord prendre en considération l'antigène Australie-SH et les complexes immuns circulants.

Dans l'hépatite virale B, apparaît à la phase tardive d'une incubation prolongée, un antigène Ag Au-SH, porté par des particules lipoprotéiques. A la phase tout initiale de la maladie, l'antigène devient très abondant, et atteint un pic maximal avant le pic des transaminases et avant l'ictère. Puis il disparaît avec l'ictère, voire avant lui.

Au contraire, l'anticorps Au-SH est produit en quantité moindre, ce qui le rend difficile à déceler par les méthodes courantes au cours de l'hépatite. A la suite des travaux de SCHULMAN, on avait suspecté la formation de complexes antigènes-anticorps circulants devant l'apparition d'un pouvoir anti-

complément du sérum au début de l'hépatite. Avec ALMEIDA et WATERSON, on connut les aspects ultrastructuraux de ces complexes antigène-anticorps circulants dans le sérum. La présence simultanée d'antigène Au-SH en grande quantité et d'anticorps aboutit à la formation de complexes antigènes-anticorps solubles en excès d'antigène : ce qui entraine la maladie sérique, tant animale qu'humaine. Or dans la riche symptomatologie de la maladie sérique, figure une vascularite diffuse avec dégénérescence fibrinoïde de la paroi vasculaire. Tableau que l'on retrouve et dans la périartérite noueuse, et dans la phase tout initiale des hépatites, avec dans les deux cas des polyarthralgies et de l'urticaire.

Il était donc important de mieux préciser la physiopathologie de la maladie sérique, qui expérimentalement résulte surtout de l'apparition d'anticorps précipitants du type IgC ou IgM, les symptômes se manifestant lorsqu'existe au début de la synthèse des anticorps précipitants, un léger excès d'antigène, fixé à environ <u>trois</u> molécules d'antigène pour <u>deux</u> molécules d'anticorps. C'est à ce moment que se produisent des précipités, hors et dans la paroi des vaisseaux dans les tissus. Ces précipités fixent le complément, attirent les polynucléaires neutrophiles, suscitent la prolifération endothéliale, et finalement la dégénérescence fibrinoïde de la paroi. L'ensemble aboutit à des dépôts de fibrine, des thromboses, des lésions vasculaires hémorragiques. On peut susciter des lésions analogues par l'injection de complexes antigène -anticorps à des animaux neufs, tandis que l'injection sous-cutanée de sérum aux animaux sensi-

bilisés de façon active ou passive provoque l'apparition de lésions thrombo-hémorragiques caractéristiques au bout de six à dix heures. Ces phénomènes expérimentaux proviennent directement de la présence d'anticorps précipitants.

La maladie sérique humaine semble plus complexe, il y intervient des anticorps réaginiques, des anticorps utilisant le complément, voire des réactions de type retardé. Il a été possible de suivre le taux des anticorps agglutinant les hématies sensibilisées tout au long de l'évolution de la maladie sérique humaine : anticorps présents chez les individus ayant déjà reçu une sérothérapie, puis s'élevant après administration de sérum. Les signes cliniques apparaissent lorsque les anticorps dépassent le taux de 200, et atteignent leur intensité maximale à 1/5.000 ou 1/10.000. Les anticorps hémagglutinants, très voisins des anticorps précipitants, sont également responsables de l'atteinte vasculaire de la maladie sérique.

Les symptômes de la maladie sérique aiguë surviennent lors de la formation des complexes solubles antigène -anticorps et disparaissent lorsque l'antigène est éliminé en totalité, seuls des anticorps libres sont présents dans le sang circulant. Les lésions inflammatoires régressent à tous les niveaux, ne laissant par places que quelques cicatrices microscopiques. On se trouve donc devant un syndrome immunologique aux manifestations identiques à celles de la périartérite noueuse, du RAA et de la polyarthrite rhumatoïde, mais différant par son type évolutif. La maladie sérique chronique expérimentale ne reproduit pas exactement les affections qui nous occupent. Toutefois,

nous ne quitterons pas la maladie sérique sans envisager les mécanismes pathogènes en cause dans cette affection comme dans toutes les maladies relevant de complexes immuns circulants :

On pense que les manifestations de la maladie sérique, quelle qu'en soit la nature, quelle qu'en soit la localisation, relèvent d'un mécanisme fondamental unique : la localisation dans la paroi vasculaire, sur la membrane basale, de complexes immuns solubles, alors que ni l'antigène ni l'anticorps n'ont de rapport immunologique avec cette membrane basale. Il reste à expliquer cette localisation préférentielle pour les parois vasculaires, rénales en particulier, on a invoqué des facteurs hémodynamiques, mais aussi une modification de la perméabilité de la paroi capillaire, par activation du complément -libération de substances inflammatoires- -augmentation de la perméabilité capillaire- -localisation pariétale des immuns complexes- -chimiotactisme attirant les polynucléaires neutrophiles- -exsudation et lésions endothéliales prolifératives- -nécrose tissulaire.

La symptomatologie, surtout inaugurale, de l'hépatite virale, s'explique elle aussi par l'intervention de l'antigène Au-SH. La maladie peut s'annoncer par une polyarthrite inflammatoire, une urticaire. La triade de CAROLI (1935) réunit urticaire, migraines, arthralgies. Elle est surtout fréquente chez l'adulte, au cours de certaines épidémies d'hépatite, en milieu médical, et dans les hépatites d'inoculation. On a alors pensé que la triade de CAROLI, ou ses équivalents majeurs, s'associe

par préférence à l'hépatite à virus B. Il est certain que dans le personnel médical exposé, la proportion des ictères à début atypique est particulièrement élevée. La recherche de l'antigène Au-SH établit que 82 % des hépatites professionnelles relèvent du virus B (EVIN 1971). Les localisations articulaires sont fréquentes dans l'hépatite sérique. A l'inverse, ces manifestations sont rares dans les hépatites infectieuses, par exemple en milieu militaire, ou chez l'enfant, qui présente surtout une hépatite à virus A. Dans 60 cas d'hépatite Au-SH+ on trouve 76 % d'arthralgies, contre 22 % seulement dans les hépatites à recherche Au-SH négative. Il existe donc une nette corrélation entre la présence de l'antigène Au-SH et l'existence d'arthralgies.

On explique également l'atteinte rénale présente dans certaines hépatites virales comme conséquence des complexes antigènes anticorps circulants. Or, nous y reviendrons, la périartérite noueuse à forme rénale est loin d'être rare (notre cas II).

o O o

Dans la périartérite noueuse, les mécanismes pathogéniques font appel, ici encore, aux complexes antigène Au-SH/ anticorps circulants.

Bien des auteurs étaient partis de l'hypothèse que la périartérite noueuse était l'équivalent d'une maladie sérique chronique en réponse à des complexes antigène-anticorps Au-SH circulants en excès d'antigène. Nous avons indiqué plus haut

les notions tirées de l'expérimentation, maladie des visons en particulier, comportant une angéite nécrosante traduisant une infection virale chronique, la présence probable de complexes virus-anticorps circulants ; comportant également une atteinte hépatique, et une glomérulonéphrite. Autre argument en faveur de cette conception de la périartérite noueuse, les analogies histologiques, et enfin les caractères du virus B qui l'apparentent aux "slow virus".

On comprend alors que GOCKE ait cherché à mettre en évidence directe les complexes antigène-anticorps Au-SH dans le sérum des sujets atteints de périartérite noueuse, par ultracentrifugation en gradient de sucrose : tout l'antigène Au-SH se stabiliserait au milieu du gradient si le sérum provient d'un porteur sain, le culot de centrifugation par conséquent ne contenant pas d'antigène. Si, par contre, le sérum provient d'un sujet atteint de périartérite noueuse, on trouverait en microscopie électronique dans le culot des particules de 200 et 400 Å caractéristiques de l'antigène Au-SH. Pour GOCKE, ces résultats signifient qu'il existe bien des complexes Ag-Ac/Au-SH circulants. La présence d'anticorps associée à l'antigène explique la rapidité particulière de sa sédimentation (GOCKE 1970). Par immunofluorescence GOCKE a recherché la présence de complexes spécifiques au niveau des lésions vasculaires : chez deux malades il a observé des dépôts fluorescents irréguliers le long de la membrane élastique et dans un cas des IgM et la fraction bêta 1 C du complément. Mais ces mêmes recherches ont été négatives lorsqu'elles ont porté sur des tissus prélevés à une phase évo-

lutive plus tardive de la maladie. D'où l'explication pathogéni- suivante : il existe bien des complexes immuns spécifiques fixés au niveau des lésions vasculaires et ainsi susceptibles d'en être la cause.

Le pouvoir pathogène des complexes antigène-anticorps Au-SH est donc invoqué dans la périartérite noueuse, mais aussi dans les lésions au cours des hépatites aiguës et chroniques, en tant que responsable unique de ces lésions. Réunissant ainsi les pathogénies respectives et de la périartérite noueuse, et de l'hépatite virale, des auteurs ont tenté de préciser le rôle pathogène commun de ces complexes (PRINCE). Il est actuellement possible de détecter des quantités infimes d'anticorps et d'antigène Au-SH par l'hémagglutination passive, l'inhibition de l'hémagglutination et les ultra-centrifugations zonales. On a d'abord recherché une éventuelle corrélation entre la présence anticorps, c'est-à-dire de complexe immuns chez des porteurs apparemment sains, d'antigène, et l'existence d'une atteinte hépatique exprimée par des anomalies des transaminases. Des expériences en série ont permis d'établir une relation statistiquement significative entre la présence de complexes Ag-AC détectés par hémagglutination passive et une transaminémie pathologique. Toutefois, cette corrélation n'est pas absolue par les méthodes utilisées, puisque dans huit cas de transaminases élevées, quatre n'ont pas permis la détection d'anticorps.

Sur 15 cas de périartérite noueuse, quatre fois on a trouvé des titres d'antigène élevés et trois fois un anticorps, mais dans aucun cas, il n'a été possible de détecter la présence

simultanée de l'antigène et de l'anticorps. Ces résultats avaient été obtenus en immunodiffusion et en hémagglutination. L'ultracentrifugation cependant devait révéler la présence d'antigène Au-SH de globulines et de complet au niveau des lésions vasculaires sur une biopsie musculaire prélevée après un an d'évolution.

Les résultats ainsi acquis sont donc assez disparates, absence d'immuns complexes circulants en microscopie électronique alors que l'antigène était visible, présence en immunofluorescence de l'antigène Au-SH et des IgG sous forme de complexe au niveau du foie en l'absence de lésions hépatiques, présence de l'antigène en l'absence d'immunoglobulines et de complément dans les lésions hépatiques pourrait s'expliquer par un état de tolérance immunitaire partiel vis-à-vis de l'antigène dont le rôle direct dans la pathogénie de la périartérite noueuse reste difficile à expliquer.

Mais il existe des arguments indirects de l'existence de complexes antigène-anticorps, sous la forme d'une diminution des taux de complément sérique. La présence de cryoglobulines a été signalée en particulier par A. VARAY, j. MALLARME et collaborateurs dès 1963. Ces auteurs ont rapporté le cas d'une femme de 49 ans hospitalisée pour dyspnée aigu, épanchement pleural bilatéral, hépatomégalie, avec hypertension artérielle déjà ancienne. Lors d'un second séjour, l'hypertension permanente, l'insuffisance rénale, la pleurésie hémorragique double, le purpura cryoglobulinémique récidivant, l'accélération considérable de la vitesse de sédimentation, font évoquer le diagnostic de collagénose ; la négativité de la recherche de cellules L.E.

la perception d'une grosse artère humérale un peu moniliforme, sont en faveur d'une périartérite noueuse qui devait être confirmée à la vérification, la mort étant survenue en insuffisance rénale. Les auteurs insistent sur l'importance des lésions artérielles hépatiques, et sur la signification de la cryoglobulinémie dans la périartérite noueuse. Plus récemment SELIGMAN cité par TREPO souligne la présence de cryoglobulines dans la périartérite noueuse et la considère comme un argument de présomption très important en faveur de la présence de complexes antigène-anticorps, cela surtout en cas de cryoglobulinémie mixte. Chez un malade de SELIGMAN coexistaient une périartérite noueuse, la présence d'antigène Au-SH et une cryoglobuline dans le sérum. Indépendamment de leur association avec la périartérite noueuse, les cryoglobulinémies sont susceptibles en elles-mêmes de s'accompagner de vascularite comme le montre le syndrome décrit par GOUGEROT : cryoglobulinémie, vascularite inflammatoire leucocytoclasique, purpura. WHITSED et PENNY en 1971 réinjectant à leur malade sa propre cryoglobuline en peau saine, ont reproduit une vascularite localisée. Rappelons que la cryoglobulinémie essentielle est classiquement considérée comme une affection auto-immune ; l'auto-antigène étant une IgG résultant d'une synthèse protéique aberrante, suscitée par des facteurs variés et variables.

Le rôle des complexes antigène-anticorps Au-SH circulants dans la genèse de la périartérite noueuse est plausible sur la base de nombreux arguments indirects, mais les preuves directes manquent encore. La détection des complexes est difficile du fait

de leur caractère circulant, de leur fugacité. On a donc formulé à contrario d'autres hypothèses, mettant en cause les agammaglobulinémies génératrices d'angéite nécrosante, l'indépendance entre complexes circulants et lésions vasculaires, hépatiques, ce qui suppose l'existence de porteurs sains ; l'absence de parallélisme entre l'évolution des atteintes hépatiques initiales, puis régressives, dans une périartérite noueuse qui, elle, poursuivait sa progression. Ce que l'on pourrait expliquer par le fait que les mécanismes immunologiques des lésions vasculaires et hépatiques ne sont pas superposables, le processus responsable de la périartérite noueuse lui étant propre. Il faut également distinguer entre les effets des complexes antigène-anticorps circulants et les effets des complexes antigène-anticorps fixés dans les tissus. Mais on pourrait expliquer la présence d'antigène et d'immunoglobuline au niveau des lésions par l'hyperperméabilité locale. Le seul fait décisif serait l'élution de l'anticorps Au-SH à partir des lésions. Reste la possibilité, très vraisemblable, du rôle important de l'immunité cellulaire dans la genèse et l'entretien des lésions.

La dernière question qui se pose est la suivante :

Pourquoi certaines hépatites, mais non toutes les hépatites virales, vont-elles connaître une évolution superposable à celle d'une périartérite noueuse ? Existe-t-il certains facteurs, inconstants, qui lors d'une hépatite, favoriseront cette évolution péri-artéritique ?

L'hépatite virale B est actuellement prédominante en

milieu médical ; on peut admettre qu'il s'agit d'expositions infectantes, mais aussi qu'il s'agit de réinfections successives. TREPO cite le cas du conjoint d'un porteur sain qui fit une périartérite noueuse. L'apparition de cette dernière affection secondairement à une vaccination contre la fièvre jaune (quatre observations militaires américaines) avec inoculation établie de virus B fait entrevoir le rôle de facteurs extrinsèques. La corticothérapie joue également un rôle favorisant dans la périartérite noueuse, en permettant la persistance d'une virémie chronique, en déprimant les défenses immunitaires, en déplaçant l'équilibre vers la zone d'excès d'antigène.

Tout ce que nous avons vu précédemment aboutit au concept capital, tant dogmatique que pratique, de la nécessité d'une infection virale chronique pour qu'apparaisse la périartérite noueuse, et sans doute dans certains cas, l'hépatite B. Toute l'évolution de la périartérite noueuse s'accompagne de la persistance fréquente de l'antigène.

Les complexes antigène-anticorps n'exercent d'action pathogène qu'en cas d'augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui s'est obtenu expérimentalement par les amines vasopressives (HENSON et COCHRANE 1971). L'urticaire est fréquente dans la périartérite noueuse, dans la polyarthrite pré-ictérique. Des facteurs identiques favorisent l'urticaire et l'hyperperméabilité capillaire. On trouve également la périartérite noueuse chez des sujets présentant une allergie locale, ou une affection également responsables de cette augmentation de la perméabilité vasculaire. Pour que les lésions de périartérite noueuse se pro-

duisent sous l'action de complexes antigène-anticorps circulants, il semble bien que des circonstances favorisantes doivent être obligatoirement présentes, essentiellement des troubles de la perméabilité vasculaire et des perturbations immunitaires permettant la chronicité de l'infection et la formation de complexes antigène-anticorps.

o O o

Notre étude ne serait pas complète si elle ne donnait lieu à quelques considérations d'ordre pratique, surtout sur le plan diagnostique. Ces dernières années, des observations se sont accumulées concernant les unes l'existence de l'antigène Au-SH chez des sujets atteints de périartérite noueuse, les autres l'association ou la succession d'une hépatite virale, aiguë ou chronique, et d'une périartérite noueuse. Malgré la rareté de cette dernière, plusieurs cas ont été signalés ces dernières années prouvant la réalité de l'association périartérite noueuse-hépatite virale. Le fréquence de l'atteinte de membres du personnel médical n'est pas pour nous surprendre : on savait l'hépatite facilement contractée par les médecins et soignants, au point qu'elle a été reconnue maladie professionnelle. Mais puisque la périartérite noueuse peut se produire en présence de l'antigène Australie SH, il serait logique que cette seconde affection soit, elle aussi, reconnue maladie professionnelle.

Sur le plan du diagnostic, ces nations ont également une signification non négligeable. Devant un tableau de symp-

tômes généraux évoquant une collagénose, et comportant une antigénémie Au-SH chronique, en l'absence d'atteinte hépatique notable, il faut penser à une périartérite noueuse, en particulier si le syndrome hématologique comporte une leucocytose avec éosinophilie et polynucléoses. Pour un diagnostic différentiel on saura écarter l'hépatite cirrhogène, dans laquelle les signes hépatiques sont majeurs ; les autres collagénoses pourront elles aussi être exclues lorsque l'antigène Au-SH est trouvé, alors que le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires sont absents. Dans les hépatites chroniques actives très inflammatoires, on trouvera souvent des cellules LE et des anticorps antinucléaires : ce qu'on a appelé hépatites lupoïdes. Tous ces éléments ont une importance pratique d'autant plus grande que la périartérite noueuse ne fait souvent sa preuve qu'après des mois d'évolution, de biopsies répétées, voire d'interventions chirurgicales.

VII - CONCLUSIONS

1 - Trois observations de périartérite noueuse nous ont permis de vérifier par nous-mêmes des notions récemment avancées par d'autres auteurs sur la nature immunologique de cette affection ; mais le fait nouveau réside dans la découverte chez les malades atteints, de l'antigène Australie jusqu'ici considéré comme associé de l'hépatite virale SH.

2 - Ces constatations nous ont fait revoir les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, biologiques de la périartérite noueuse, en particulier en ce qui concerne la fréquente participation du foie. Mais surtout sur le plan de son étiopathogénie, la notion d'hypersensibilité a été retenue depuis longtemps déjà, celle-ci pouvant être induite par des facteurs médicamenteux, toxiniques, microbiens, viraux enfin, s'exerçant sur un terrain sensibilisé. Des recherches systématiques ont permis de constater dans une proportion non négligeable des périartérites noueuses, la présence de l'antigène Australie, donc responsable également de certaines hépatites virales.

3 - Il restait donc à rapprocher des faits apparemment disparates, primitivement observés isolément, à savoir l'hépatite virale type B, la périartérite noueuse, la présence et le rôle pathogène de l'antigène Au et du complexe antigène-anticorps. Les observations montrant chez un même sujet la succession ou l'association d'une périartérite noueuse et d'une hépatite virale, la fréquente positivité chez eux de la recherche de l'antigène Australie, permettent de concevoir qu'une virose unique, chronique, peut être responsable dans certaines conditions favorisantes, générales et locales, de lésions vasculaires diffuses frappant avec prédilection le tissu hépatique.

4 - A son intérêt dogmatique le problème ajoute des incidences pratiques, d'ordre diagnostique positif et différentiel. La périartérite noueuse risque d'être de diagnostic délicat et surtout tardif ; la participation hépatique, les stigmates antigéniques, systématiquement recherchés, représentent des éléments positifs significatifs. Par ailleurs, l'hépatite virale antigène associé, observée fréquemment dans le corps médical et soignant, est reconnue maladie professionnelle. La périartérite noueuse qui peut lui être associée, ou lui succéder, pourrait elle aussi être rattachée au groupe des maladies professionnelles, donc traitée et indemnisée comme telle.

B I B L I O G R A P H I E

BAKER A. CIDEL J. KAPLAN M.

Australia antigen positive hepatitis complicated by acute polyarteritis
Gastroenterology 1971 60 p. 183-188

COMBES B.

Glomerulonephritis with deposition of Australia Antigen-Antibody complexes in glomerular basement membrane
Lancet 1971 II p. 234-237

DEBRAY CH. ROGE J. MARTIN ET. MARCHE Cl.

Les manifestations digestives de la périartérite noueuse
Cahiers Coll. Méd. Europ. Med. 1969 10 p. 757-768

GERBER M.

Periarteritis nodosa, Australia antigen and lymphatic leukemia
Hepatitis Scientific Memoranda 1970 H 170

GOCKE D.J. HSU K. MORGAN C. BOMBARDIERI S. LOCKSHIN M. CHRISTIAN C.L.

Association between polyarteritis and Australia antigen
Lancet 1970 II p. 1149-1153

GOCKE D.J.

Vasculitis in association with Australia antigen
Journ. exp. Med. 1971 134 p. 331-336

GOLDBERGER E.

Etiology and pathogenesis of syndromes associated with periarteritis nodosa lesions. A unified theory
Am. Journ. Cardiol. 1959 3 p. 656-667

HAAS P. ORTEGA R.

Die Leber bei nekrotisierender Angiitis
Deut. Med. Woch. 1971 96 p. 2000-2002

HABIB R.

Sur les aspects histologiques de la périartérite noueuse
Ann. Méd. 1955 56 p. 352-436

HABIB R.

Rapports entre la périartérite noueuse, les autres artérites nodulaires et les maladies du collagène
Ann. Méd. 1955 56 p. 496-535

MOWREY F.H. LUNDBERG E.A.

The clinical manifestations of essential polyangiitis-periarteritis nodosa with special emphasis on the hepatic manifestations
Ann. Int. Med. 1954 40 p. 1145-1164

PERROT H. THIVOLET J. QUINCY Cl. FRADIN G. LATER R.

Les cryoglobulinémies à propos de 40 observations
Lyon Méd. 1971 226 p. 373-382

PRINCE A.M. TREPO C.

Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa
Lancent 1971 I p. 1309-1312

SELIGMANN M.

L'importance des complexes immuns en pathologie
Presse méd. 1971 79 p. 2413-2414

SODOMANN C.P.

Panarteritis nodosa und Australia Antigen
Der Internist 1971 12 p. 300 - 301

TREPO CH. THIVOLET J.

Antigène Australien, hépatite à virus et périartérite noueuse
Presse Méd. 29 août - 5 sept. 1970 78 p. 1575

TREPO CH.

Hépatite virale, antigène Australia-SH et périartérite noueuse : hypothèses étiopathogéniques
Thèse de Lyon 1971

TREPO CH.THIVOLET J.

Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa
XIII° Congrès Intern. Hématol. Munich 6 août 1970 in
Vox Sang. 1971 19 p. 410-411

TREPO CH.THIVOLET J. LAMBERT R.

Four cases of periarteritis nodosa associated with persistant Australia antigen
Digestion 1972 5 p. 100-107

TREPO CH. THIVOLET J. PRINCE A.

Au-SH antigen hepatitis and polyarteritis nodosa
Am. Journ. Dis. Child. 1972 123 p. 390-392
et Standardisation Microbiologique Internationale 1972

TREPO C.

Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse
Nouvelle Presse Méd. 8-15 juillet 1972 1 p. 1879-1881

VARAY A. MALLARME J. HARTMANN L. ORCEL L. ROLLAND J. BLERY M. MENACHE Mlle

Cryoglobulinémie au cours d'une périartérite noueuse avec purpura, hypertension artérielle et hépatomégalie (Etude clinique, biologique et anatomique)
Presse Méd. 27 mars 1963 71 p. 763-766

VARAY A.

Foie et périartérite noueuse
Entretiens de Bichat 1972

VOYER P.

L'antigène Australien et l'étiologie de l'hépatite virale.
Thèse de Tours 1969

WHITSED H.M. PENNY R.

IgA.-IgG cryoglobulinemia with vasculitis
Clin. Exp. Immunology 1971 9 p. 183-191

TABLE DES MATIERES

pages :

I - Introduction 1

II - Historique 5

III - Observations 12

IV - Périartérite noueuse et virus de l'hépatite B 24

V - Hépatite virale B et antigène Australie . . 31

VI - Essai d'interprétation pathogénique 36

VII - Conclusions 52

Bibliographie 54

Vu, le Président de Thèse,

Signé : M. CACHIN

Vu, le Doyen de la Faculté

Signé : F. DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Signé : R. MALLET